

Année 1973

N° 108

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
Diplôme d'Etat

LE TRAITEMENT des ICTERES par IMMATURITE HEPATIQUE
du Nouveau-Né :

*Etude Comparative et Statistique de l'Action de la Lumière Blanche,
du Phenobarbital et du Tétracosactide*

par

M. Bernard BANCHET

né le 10 FEVRIER 1944 à AUNAY-sur-ODON -14-

Présentée et Soutenue Publiquement le: 9 MAI 1973

Président: M. le Professeur: LHIRONDEL



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438



Université de CAEN

FACULTE de MEDECINE

PROFESSEURS

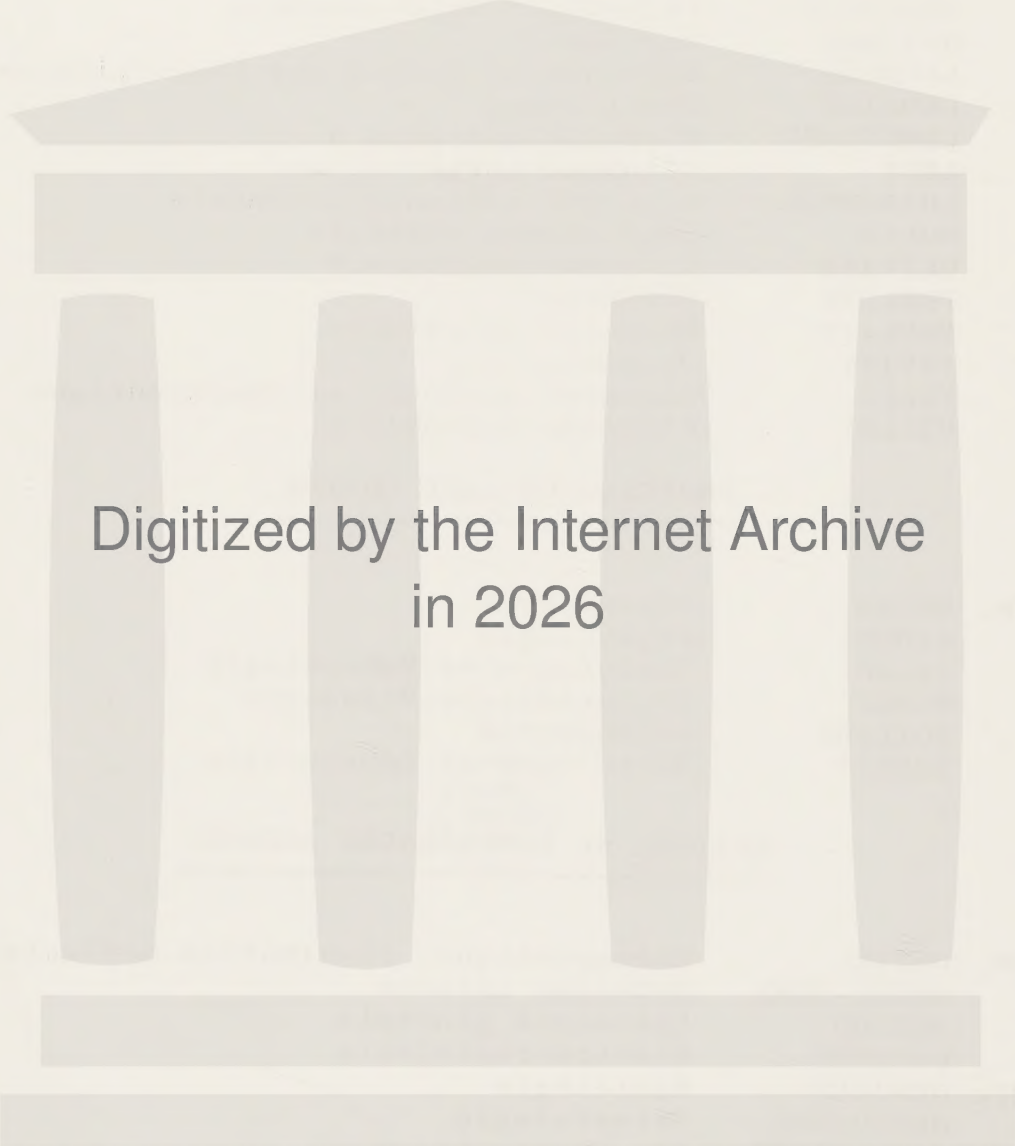
MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
MORIN	Séméiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BRION	Psychiatrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et Embryologie
MOREL	Bactériologie, Virologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et Embryologie

MAITRES de CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
BEZARD	Chirurgie générale
DAVERNE	Electro-radiologie
M ^{le} DENIZET	Radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEYMARIE	Biochimie médicale
LOYAU	Rhumatologie
MANDARD	Anatomie pathologie
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THOMAS	Immunologie, Hématologie
VENEZIA	Pédiatrie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de Conférences Associé).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550828_0034

En souvenir de ma Mère,

A mon Père,

A ma Famille.

A ma Femme,

A mon Fils.

A Monsieur le Professeur J. L'HIRONDEL,

qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici
un témoignage de mon profond res-
pect et un hommage reconnaissant
pour son enseignement.

A Monsieur le Professeur Agrégé R. VENEZIA

qui a inspiré et dirigé ce travail, dont les conseils et l'érudition nous ont été si précieux.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre profonde gratitude pour la valeur de l'enseignement qu'il nous a prodigué.

A Monsieur le Professeur GUIHARD,

A Monsieur le Professeur Agrégé THOMAS,

qui ont bien voulu faire partie
du jury.

Qu'ils veuillent bien trouver
ici le témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Guy SAMAMA
Interne des Hôpitaux,
Attaché-Assistant à la Faculté,
Maîtrise en Biologie Humaine.

dont l'aide nous a été précieuse
dans l'étude statistique au cours
de cette thèse.

INTRODUCTION

-.:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Les ictères à bilirubinémie libre par "immaturité hépatique" occupent une position particulière dans la pathologie néo-natale, de par leurs fréquences, leur caractère habituellement bénin, mais dont le danger potentiel ne doit jamais être oublié.

Le but de cette thèse est de comparer, par une méthode statistique, l'efficacité de trois modalités thérapeutiques (la photothérapie blanche, le traitement par le tétracosactide, le traitement par le phénobarbital) et d'évaluer leurs effets secondaires indésirables.

Dans une première partie, nous rechercherons dans la Littérature les notions acquises concernant le métabolisme de la bilirubine et le mécanisme de l'ictère physiologique néo-natal, pouvant expliquer le mode d'action de ces thérapeutiques.

Dans une deuxième partie, nous exposerons la méthode expérimentale que nous avons utilisée et qui comporte deux stades :

- a) Comparaison de l'efficacité de la lumière blanche par rapport au tétracosactide.
- b) Comparaison de l'efficacité de la lumière blanche par rapport au phénobarbital.
- c) Nos résultats.

Dans une troisième partie, nous commenterons :

- les bases de l'utilisation de l'hormonothérapie,
- les bases de l'utilisation du phénobarbital,
- les bases de l'utilisation de la photothérapie.

-:-

CHAPITRE I

RAPPEL DU METABOLISME DE LA BILIRUBINE

RAPPEL DU MECANISME DE L'ICTERE PHYSIOLOGIQUE NEO-NATAL

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

RAPPEL DU METABOLISME DE LA BILIRUBINE

=====

Il s'effectue selon deux modes :

A - VOIE METABOLIQUE PRINCIPALE : (10, 13, 21, 26, 53, 58, 63, 74).

=====

La bilirubine dérive de l'hème de l'hémoglobine libérée par l'hémolyse physiologique dans l'ensemble des cellules du système réticulo-endothélial de l'organisme, surtout celles de la moelle osseuse, du foie et de la rate.

La production de bilirubine est surtout attribuée à une exagération de cette hémolyse physiologique chez le nouveau-né. Celle-ci n'est pas due au brusque changement de régime d'oxygénation du sang foetal, bien qu'un excès d'oxygène l'accentue. Le globule rouge ne présente pas non plus une fragilité osmotique particulière aux solutions hypotoniques.

L'hématie du nouveau-né s'oppose à celle de l'adulte par une immaturité métabolique transitoire (58, 44). Elle est plus fragile au traumatisme mécanique. Sa durée de vie est identique chez l'adulte et chez le nouveau-né à terme, mais raccourcie chez le prématuré. Il semble que l'hématie du nouveau-né soit insuffisamment protégée par des systèmes enzymatiques déficients. L'hypoglycémie, si fréquente chez les prématurés, contribue à fragiliser le globule rouge dont la consommation en glucose est supérieure à celui de l'adulte.

Cette bilirubine libre passe dans le plasma. Elle a pour propriété essentielle d'être insoluble dans l'eau, et d'être soluble dans les graisses et les solvants organiques. Insoluble dans le plasma, elle y est maintenue en solution par

la liaison qu'elle contracte avec la sérum-albumine. Cette liaison s'effectue au niveau d'un certain nombre de sites, où peuvent se fixer la bilirubine mais aussi d'autres corps dont le nombre peut être réduit ou augmenté en fonction des conditions physico-chimiques. Nous verrons l'importance de cette notion de compétition dans le chapitre sur les facteurs favorisant l'ictère.

Non liée à la sérum-albumine, la bilirubine indirecte est capable de traverser les membranes cellulaires et en particulier chez le nouveau-né, celles du tissu nerveux.

La bilirubine libre, insoluble dans l'eau, ne peut être excrétée ni dans les urines, ni dans la bile. Pour être éliminée par ces deux voies elle doit subir une transformation intra-hépatique qui la conjuguera en bilirubine directe hydrosoluble.

Sa captation et son transport intra-hépatocytaire nécessitent la présence de deux fractions protéiques, Y et Z, présentes dans la phase soluble du cytoplasme de la cellule hépatique. A la naissance, il existe un déficit de cette fraction protéique Y, empêchant donc la captation de la bilirubine (LEVI).

Une fois captée, la bilirubine dans sa majeure partie, est conjuguée avec l'acide glucuronique. En partant du glucose ou du galactose, et en présence d'uridyl-transférase, se métabolise l'uridine-diphosphate de glucose, qui, grâce à l'U.D.P.G. déshydrogénase, aboutit à l'acide uridine-diphosphate-glucuronique (U.D.P.G.A.). L'U.D.P.G.A. se comporte en donneur d'acide glucuronique. Une molécule de bilirubine fixe deux molécules d'acide glucuronique qui estérifient les deux groupements carboxyliques de la bilirubine, donnant ainsi un diglucuronide (33). Cette dernière étape n'est rendue possible que par l'action d'une enzyme présente dans les microsomes hépatocytaires : la glucuronyl-transférase.

La bilirubine conjuguée, soluble dans l'eau et non dans les graisses, peut alors être en solution dans le sang, les urines et la bile.

L'élimination se fait par la bile dans l'intestin où elle est catabolisée par les bactéries, en stercobilinogène. Toutefois, une bêta-glucuronidase de la paroi intestinale peut scinder le diglucuronide en bilirubine libre qui pourra être réabsorbée (ODDEL). Une partie du stercobilinogène est éliminée par les selles sous forme de stercobiline, une autre partie, absorbée par les intestins, passe dans le plasma et est alors, soit éliminée dans les urines sous forme d'urobiline, soit reprise par le foie (cycle entéro-hépatique).

B - VOIES METABOLIQUES ACCESSOIRES : =====

I) L'origine de la bilirubine, outre l'hémolyse physiologique (21) provient pour environ 11 % :

- soit de la destruction intra-médullaire de certains érythrocytes avant qu'ils ne gagnent le sang périphérique,
- soit plus probablement d'une transformation directe des porphyrines en bilirubine (LONDON),
- soit d'hème non hémoglobinémique, synthétisé dans la moelle, mais non incorporé aux érythroblastes (53).

La surproduction de la bilirubine non hémolytique comprend deux fractions (ISRAELS) :

a) Une première fraction dont le maximum apparaît vers le quatrième jour, qui serait liée à l'érythropoïèse, et stimulée par le saignement. Elle aurait son origine dans les normoblastes en développement.

b) Une deuxième fraction non liée à l'érythro-poïèse, qui apparaît avant la vingt quatrième heure, se divise elle-même en deux autres fractions :

-- la première, ultra-précoce, qui apparaît en quelques minutes, serait le fruit d'un turnover rapide de certaines protéines héminiques libres, de protoporphyrines.

-- la deuxième, excrétée à partir de la deuxième heure, qui serait en relation avec la synthèse et le catabolisme de la plupart des groupements héminiques du foie et de la rate.

2) Une partie de la conjugaison ne semble pas être une glucuro-conjugaison. Dans la bile, à côté des glucuroconjugués, existe une certaine proportion de conjugués non glucuroniques, en particulier des sulfo-conjugués et des phospho-conjugués (20 à 25 %) (ISSELBACHER - Mc CARTHY).

3) La glucuro-conjugaison peut se faire hors du foie, notamment dans le rein. La bilirubine est alors mono-glucuro-conjuguée, et jamais di-glucuro-conjuguée comme dans le foie.

La conjugaison extra-hépatique est donc imparfaite, et semble-t-il normalement peu importante (BILLING et LATHE).

RAPPEL DU MECANISME DE L'ICTERE PHYSIOLOGIQUE NEO-NATAL

=====

Le taux de bilirubine libre dans le plasma dépend schématiquement de deux facteurs : sa production par hémolyse globulaire et son excrétion biliaire après transformation en bilirubine conjuguée par glucuro-conjugaison hépatique.

A - UNE SURPRODUCTION DE BILIRUBINE LIBRE par hyperhémolyse se

=====

rencontre dans :

- les incompatibilités foeto-maternelles
Rhésus A B O, et autres systèmes de groupe.
- les ictères hémolytiques acquis.
- les ictères hémolytiques congénitaux
(MINKOWSKI-CHAUFFARD, les enzymopathies érythrocytaires).

Ce paragraphe ne sera pas développé, car ces affections sortent du cadre de notre étude consacrée aux ictères "physiologiques" néo-nataux.

B - LES ICTERES PAR DIMINUTION DE LA CLEARANCE DE LA BILIRUBINE LIBRE

=====

EN RAPPORT AVEC UN DEFICIT TRANSITOIRE EN GLYCURONYL-TRANSFERASE.

=====

Pendant la vie intra-utérine, l'épuration foeta-

le se fait par passage transplacentaire, grâce au système enzymatique maternel. A la naissance, le foie du nouveau-né doit y suppléer. Sa capacité d'épuration est très inférieure à celle de l'adulte (1 à 2 % d'un adulte selon BILLING et LATHE; 10 % selon PLOUSSARD et LESTRADET).

L'origine de cette diminution d'épuration est un déficit physiologique transitoire de la glucuro-conjugaison en rapport avec :

- un déficit de l'activité glucuronyl-transférase,
- un déficit de l'UDPG déshydrogénase, entraînant une diminution de la synthèse hépatique de l'acide uridine-diphosphate-glucuronique.

Ce déficit est attribué à l'immaturité hépatique, au même titre que la baisse d'élimination de la B.S.P., et de l'hypoprothrombinémie observée surtout chez le prématuré, immaturité d'autant plus importante que le poids de naissance est petit, et la prématurité grande.

Cette immaturité est majorée par les modifications circulatoires intéressant le foie dès la naissance. La circulation de la veine ombilicale cesse brusquement, et le foie ne reçoit plus que le sang de la veine porte et de l'artère hépatique. La circulation portale est ralentie tant que la digestion n'est pas mise en train, ce qui demande quelques jours chez le prématuré.

A ces troubles circulatoires s'ajoute un changement d'oxygénation du sang arrivant au foie. Du sang riche-ment oxygéné provenant directement du placenta, il y a passage, à la naissance, au sang moins oxygéné, surtout les premiers jours, de la circulation portale.

Il en découle une circulation hépatique du nouveau-né caractérisée par la stase et l'anoxie.

De plus, cette immaturité hépatique ne permet qu'une mauvaise dégradation de l'ammoniaque, d'où hyper-ammoniémie qui fragilise la cellule nerveuse, la rendant plus perméable à l'action de la bilirubine indirecte.

En résumé, il existe une surproduction de bilirubine par l'hémolyse néo-natale, qui ne peut être conjuguée par le foie du fait d'une non-captation et non-transport par déficit de la protéine Y, du fait d'un déficit de glucuronyl-transférase et de l'UDPG déshydrogénase.

C - DIFFERENTS FACTEURS FAVORISANT L'APPARITION DE L'ICTERE PHYSIO- =====

LOGIQUE =====

ont pu être mis en évidence par de nombreux auteurs.

I) Le degré de prématurité

qui conditionne le degré d'immaturité enzymatique, lequel reste le principal facteur de l'hémolyse et de l'imperfection de la conjugaison hépatique. Mais il n'existe pas toujours un parallélisme étroit entre le degré de la prématurité et le taux maximum de la bilirubinémie. ROSSIER et ALISON, LE SOAVEC ont noté des ictères relativement discrets dans des cas de grande prématurité.

II) Le retard de clampage du cordon

qui a été préconisé en cas de grande prématurité dans le but d'assurer au nouveau-né ainsi traité un apport supplémentaire et non négligeable de sang maternel.

Cette manoeuvre a l'inconvénient de favoriser une hémolyse supplémentaire. SAIGAL et ses collaborateurs ont comparé le pourcentage de nouveaux-nés dont la bilirubi-

ne atteint 150 mg/l en fonction du retard du clampage, et ont conclu que la sévérité de l'ictère était favorisée par un retard de clampage du cordon. (6 % des enfants ayant subi un clampage immédiat, 14 % des enfants ayant subi un clampage au bout de 1 mn, 38 % des enfants ayant subi un clampage au bout de 5 mn).

III) L'hypoxie

retentit sur le parenchyme hépatique en réduisant son métabolisme. De plus, l'hypoxie et l'anoxie entraînent une souffrance des cellules nerveuses, augmentant ainsi leur vulnérabilité vis-à-vis du pigment biliaire.

IV) L'hypothermie

a une influence non négligeable sans que nous ayons connaissance de son mode d'action sur les fonctions hépatiques. D'après GARTNER, l'hypothermie est une cause d'élévation du taux des acides gras non estérifiés dans le sang; ces derniers entrent en compétition avec la bilirubine au niveau de la fixation albumine-bilirubine.

V) Les désordres métaboliques et électrolytiques

sont importants à considérer.

a) Le rôle protecteur des liaisons protidiques :

Des quantités appréciables de bilirubine se combinent dans le sérum avec l'albumine et se trouvent de ce fait momentanément immobilisées. Cette liaison assure une certaine protection contre le risque d'ictère nucléaire, en maintenant la bilirubine libre dans le secteur intra-vasculaire.

La capacité de fixation de la bilirubine à l'albumine est dépendante du pH et une baisse de celui-ci va dans le sens de la dissociation (qui est complète in vitro à pH 7).

En outre l'acidose fragilise la cellule nerveuse.

De même, l'hypoprotidémie avec un taux bas d'albumine, fréquente chez le prématuré (protidémie moyenne de 40-50 g/l), ne permet la fixation que d'une moins grande quantité de bilirubine.

b) L'hypoglycémie :

Fréquente chez le prématuré, elle compromet divers processus métaboliques ou enzymatiques, qui normalement assurent la résistance de l'hématie, des cellules nerveuses et diminue la glucuro-conjugaison.

VI) Des facteurs iatrogènes

interviennent également :

La novobiocine, des stéroïdes (prégnandiol, progesterone, pregnanolone, pregnane-3 α -20 β -diol présents dans certains laits de femme), inhibent la glucuroconjugaison.

Les salicylates, benzoates, sulfamides, acides biliaires, acides gras, altèrent la liaison albumine-bilirubine.

L'influence défavorable de la vitamine K a été attribuée à sa forme synthétique, par voie parentérale et à haute dose. Par contre, sous sa forme naturelle de vitamine K I, à dose ne dépassant pas 10 mg/24 H., cette nocivité n'existe plus.

VII) D'autres facteurs interviennent, comme le délai de passage du méconium, la bilirubine pouvant indifféremment passer la barrière intestinale dans les deux sens. (Rappelons la possibilité qu'a la bilirubine directe d'être déglucuro-conjugée dans le tube digestif). ROSTA et ses collaborateurs ont montré que le pic d'hyperbilirubinémie était d'autant plus important que l'émission du méconium était plus tardive.

De même la résorption d'hématome, des troubles de la crase sanguine, augmentent la bilirubigénèse.

La notion de race interviendrait également. Il a été remarqué que, à poids égal, les prématurés de race noire auraient un foie plus mature que celui des enfants de race blanche (HOLMAN).

- :-

CHAPITRE II

EXPERIMENTATION PERSONNELLE

RESULTS

1990 1991 1992 1993 1994 1995 1996 1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2650 2651 2652 2653 2654 2655 2656 2657 2658 2659 2660 2661 2662 2663 2664 2665 2666 2667 2668 2669 2670 2671 2672 2673 2674 2675 2676 2677 2678 2679 2680 2681 2682 2683 2684 2685 2686 2687 2688 2689 2690 2691 2692 2693 2694 2695 2696 2697 2698 2699 2700 2701 2702 2703 2704 2705 2706 2707 2708 2709 2710 2711 2712 2713 2714 2715 2716 2717 2718 2719 2720 2721 2722 2723 2724 2725 2726 2727 2728 2729 2730 2731 2732 2733 2734 2735 2736 2737 2738 2739 2740 2741 2742 2743 2744 2745 2746 2747 2748 2749 2750 2751 2752 2753 2754 2755 2756 2757 2758 2759 2760 2761 2762 2763 2764 2765 2766 2767 2768 2769 2770 2771 2772 2773 2774 2775 2776 2777 2778 2779 2780 2781 2782 2783 2784 2785 2786 2787 2788 2789 2790 2791 2792 2793 2794 2795 2796 2797 2798 2799 2800 2801 2802 2803 2804 2805 2806 2807 2

PROTOCOLE D'ETUDE

=====

L'expérimentation que nous avons conduite a porté :

- a) Pour l'étude comparative entre le tétracosactide et la lumière blanche, sur 54 enfants de même origine ethnique, comportant 30 filles et 24 garçons, nés en Basse-Normandie entre le 27 Novembre 1971 et le 24 Février 1972.

Sur ces 54 enfants sélectionnés selon les modalités que nous définirons plus loin, seuls 47 ont été retenus en fin d'essai, les 7 autres n'ayant pas rempli complètement les conditions requises. Ces 47 enfants se répartissent en 2 groupes : 24 ont été traités par la photothérapie et 23 par le tétracosactide.

- b) Pour l'étude comparative entre le phénobarbital et la lumière blanche, l'expérimentation a porté sur 80 enfants de même origine ethnique, comportant 29 filles et 51 garçons, nés en Basse-Normandie entre le 19 Mai 1972 et le 3 Janvier 1973.

Sur ces 80 enfants sélectionnés, 77 ont été retenus en fin d'essai. Ils se répartissent en 2 groupes : 39 ont été traités par la lumière blanche, et 38 par le phénobarbital.

La plupart de ces nouveaux-nés avaient été admis au centre de Néonatalogie de Caen pour prématurité, mais

ETUDE COMPARATIVE DES DEUX SERIES

=====

POIDS MOYEN

AGE GESTIONNEL MOYEN

POIDS DE NAISSANCE	Tétracosactide (23)	Lumière blanche (24)
< 1 500 g.	2	I
1 500 g. à 2 000 g.	6	8
2 000 g. à 2 500 g.	9	II
2 500 g. à 3 500 g.	4	3
> 3 500 g.	2	I
POIDS MOYENS	2080	1880
AGE GESTIONNEL MOYEN EN SEMAINES	35	34

FIG. I : Etude comparative lumière blanche-tétracosactide

POIDS DE NAISSANCE	Phénobarbital (38)	Lumière blanche (39)
< 1 500 g.	1	1
1 500 g. à 2 000 g.	4	2
2 000 g. à 2 500 g.	21	23
2 500 g. à 3 500 g.	12	10
> 3 500 g.		3
POIDS MOYENS	2400,65	2533,58
AGE GESTIONNEL MOYEN EN SEMAINES	35,42	36,20

FIG. 2 : Etude comparative lumière blanche-phénobarbital

quelques-uns uniquement pour hyperbilirubinémie.

Si l'on étudie l'âge gestationnel moyen et le poids moyen, on peut dire que les deux séries comprises dans chacune des deux expérimentations, sont homogènes (tableau I et 2).

Sont éliminés d'emblée de cette étude, les ic-
tères que ne sont pas dus à une hyperbilirubinémie simple par
immaturité hépatique (ictère par incompatibilité A B O, rhésus,
et autres systèmes de groupe; les ictères infectieux, malfor-
matifs, par enzymopathie globulaire).

I - MODALITE D'APPLICATION DU TRAITEMENT : =====

A) Pour la photothérapie :

Les enfants sont placés entièrement nus,
les yeux protégés par un bandeau opaque, dans une couveuse.
Des rampes de 4 tubes fluorescents "34/BLANC BRILLANT
DE LUXE" de 40 watts chacun, sont situées à une distance de
50 cm de l'enfant, et fonctionnent 23 H. sur 24 H. Les
longueurs d'ondes du rayonnement fourni par les tubes se
situent entre 3 500 et 7 500 Angströms, et son intensité
lumineuse, mesurée au niveau de l'enfant, est de 2 300 à
2 800 Luxs. La température et le degré hygrométrique de
la couveuse sont régulièrement contrôlés de façon à éviter
les "coups de chaleur".

B) Pour l'hormonothérapie :

Nous avons utilisé le tétracosactide sous sa
forme retard en ampoule dosée à 1 mg. Les doses utilisées
ont été identiques quel que soit le poids de l'enfant, et
fixées à 1/5 de mg, soit 200 gammas, à raison d'une injec-
tion intra-musculaire quotidienne.

C) Pour le phénobarbital :

Les enfants ont reçu la dose de 1 cg par kilo. et par 24 H., administrée per os, cette dose étant fractionnée en fonction du nombre de repas (6 à 8 prises selon les cas),

II - DOSAGE DE LA BILIRUBINE :
=====

La bilirubine n'est pas dosée de façon systématique dès les premiers jours, mais seulement lorsque l'enfant paraît "jaune".

Le traitement est institué, après tirage au sort, lorsque le taux est supérieur ou égal à 100 mg par litre entre le 3^o et le 7^o jour, étant entendu que l'on dispose au moment du tirage au sort des deux traitements dans chaque étude et qu'il n'existe pas de contre-indication pour l'un d'entre eux.

La bilirubine est ensuite dosée, tous les jours, sur sang capillaire et le traitement est stoppé lorsque le chiffre de bilirubine atteint 90 mg/l, mais on continue à doser tant que sa valeur reste supérieure ou égale à 70 mg/l, ceci afin d'étudier ses variations à l'arrêt du traitement.

III - CRITERES DE JUGEMENT DE L'EFFICACITE DES DEUX THERAPEUTIQUES
=====

utilisées dans chaque étude.

Deux furent retenus :

- le niveau de l'hyperbilirubinémie maximum moyen obtenu dans chaque groupe pour la durée de l'essai, d'une part,

- le temps moyen nécessaire pour obtenir sous l'influence du traitement une bilirubinémie égale à 90 mg/l, d'autre part,

La comparaison de l'efficacité de deux traitements différents constitue typiquement un essai de type pragmatique.

IV - CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES : =====

Un des problèmes majeurs était de calculer, en fonction des deux critères de jugement proposés par les cliniciens (niveau du pic d'hyperbilirubinémie et durée du traitement nécessaire pour redescendre au-dessous de 90 mg/l de bilirubine) et du risque χ consenti ($\leq 5\%$), le nombre de sujets nécessaires devant entrer dans cet essai.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires se fait en fonction :

- des exigences de l'essai : risque,
- de la variance des paramètres.

I) Les exigences sont les suivantes :

- Pour l'hyperbilirubinémie maximum : 5 chances sur 100 au plus de conclure que l'hyperbilirubinémie obtenue avec l'un des deux traitements était au moins inférieure de 10 mg à celle obtenue avec l'autre, alors qu'en réalité l'inverse est vrai.
- Pour la durée du traitement : 5 chances sur 100 au plus de conclure que la durée du traitement nécessaire avec l'un des deux traitements était au moins inférieure de 1 jour à celle de l'autre traitement, alors que le contraire, en réalité était vrai.

2) Evaluation de la variance des critères de jugement

Nous disposions pour cela d'un court essai préliminaire fait sans protocole particulier, mais qui, offrant les garanties suffisantes, permettait d'évaluer les variances des deux paramètres de jugement, indispensables au calcul du nombre "n" de sujets.

Grâce à ces estimations raisonnables de la variance " σ^2 ", nous pouvons calculer le nombre de sujets nécessaires pour chacun des paramètres étudiés, selon la formule classique :

$$n = (\xi_2 \gamma)^2 \frac{2 \sigma^2}{(\mu_B - \mu_A)^2}$$

dans laquelle :

+ $\xi_2 \gamma$ représentent l'écart réduit correspondant à deux fois le risque γ consenti.

+ σ^2 est la variance

+ μ_A et μ_B la moyenne observée avec les deux traitements.

On arrive ainsi à la conclusion que pour satisfaire les exigences requises, un peu moins de 80 sujets au total sont nécessaires, soit 40 sujets par groupe. Par sécurité nous avons arrondi au chiffre rond supérieur de 80.

Ce nombre a pu être respecté dans l'expérimentation "phénobarbital-lumière blanche"; mais dans l'expérimentation "tétracosactide-lumière blanche", compte-tenu des incidents rencontrés au cours de l'application de l'un des traitements, l'essai fut interrompu au 54ème malade, ce qui malheureusement augmente les risques consentis ou modifie les exigences.

V - LE TIRAGE AU SORT :

=====

Une fois les malades inclus dans le pool "bon pour essai" (B.P.E.), le clinicien disposait d'un tirage au sort préalablement réalisé.

Il s'agissait d'un tirage "stratifié équilibré" qui permet d'obtenir un nombre égal de sujets dans les deux groupes, cette égalité assurant le maximum de puissance aux tests pour le nombre de sujets utilisés.

Ce tirage au sort fut réalisé à l'aide d'une "table de permutation des nombres au hasard" et inclus dans des enveloppes opaques qui portaient à l'extérieur, la seule mention du numéro d'entrée de l'enfant dans l'essai, et à l'intérieur, l'orientation de celui-ci vers l'un ou l'autre des traitements.

Ne pouvaient participer à ce tirage au sort que les enfants reconnus "bons pour l'essai", c'est-à-dire répondant à la définition posée de la maladie et des malades d'une part, à la "clause d'ambivalence" d'autre part, qui stipule que l'enfant est susceptible de recevoir, au moment d'entrer dans l'essai, n'importe lequel des deux traitements. (pas de contre-indication à l'un ou l'autre des traitements; les deux traitements sont disponibles).

VI - DEFINITION DES SUJETS A LA FIN DE L'ESSAI :

=====

I) Expérimentation__"tétracosactide-lumière
blanche":

Sur 54 enfants étudiés au départ, 7 sont sortis de l'essai après quelques jours de traitement pour les motifs suivants :

-- pour 1 enfant mis primitivement sous tétracosactide, il

a été nécessaire de faire une exsanguino-transfusion car le chiffre de bilirubinémie avait atteint le taux dangereux de 198 mg/l le 4^e jour.

- 3 enfants sont sortis de l'épreuve pour avoir reçu un double traitement : 2, d'abord mis sous tétracosactide ont été exposés à la lumière blanche devant l'inefficacité du 1^{er} traitement; inversement, un enfant d'abord placé sous lumière blanche a reçu de surcroît du tétracosactide devant la constatation d'une montée très rapide et dangereuse de la bilirubinémie.
- un cinquième enfant a été retiré de l'étude car l'ictère pour lequel il était traité s'est révélé être de type malformatif.
- un sixième enfant a été retiré pour avoir, après tirage au sort, été mis abusivement sous traitement alors que son taux de bilirubine n'avait pas atteint le chiffre de 100 mg/l.
- enfin, nous avons été obligés dans un cas, d'interrompre le traitement par le tétracosactide lorsque sont apparus de graves signes d'infection qui devaient rapidement entraîner la mort de l'enfant dans un tableau septicémique avec état de mal convulsif.

C'est ainsi, comme nous l'avons mentionné au début que, sur 54 dossiers, 47 seulement sont exploitables (24 pour la lumière blanche, 23 pour le tétracosactide).

2) Expérimentation -- "phénobarbital-lumière blanche" :

Nous avons éliminé certains sujets de façon plus sélective qu'au premier essai.

Les enfants quittant l'essai pour exsanguino-transfusion sanguine furent bien entendu éliminés pour le calcul de la durée du traitement, mais conservés pour l'hyperbilirubinémie, en considérant même que le pic, élevé au point de nécessiter une exsanguino-transfusion sanguine,

était sans doute inférieur à celui que l'on aurait observé en cas de maintien du traitement initial.

Trois enfants traités par le phénobarbital furent dans ce cas.

De plus, ont été éliminés pour les deux paramètres, 3 enfants qui avaient été mis sous traitement alors que la bilirubinémie n'avait encore pas atteint 100 mg/l.

RESULTATS

=====

I - RESULTATS - ANALYSES ET CONCLUSIONS DU TRAITEMENT COMPARATIF =====

PAR LE TETRACOSACTIDE ET LA LUMIERE BLANCHE : =====

Similitude des deux groupes.

Avant d'analyser les résultats, nous avons comparé les deux groupes d'enfants, en ce qui concerne le poids et l'âge en semaines, pour confirmer que le tirage au sort permettait l'obtention de groupes comparables. Nous n'avons aucune différence significative entre les groupes.

Le pic d'hyperbilirubinémie moyenne obtenue avec le tétracosactide est de 134 mg/l, et de 124 mg/l pour la lumière blanche. La durée moyenne du traitement est de 3,4 jours pour le tétracosactide et de 3,8 jours pour le deuxième traitement.

Du point de vue statistique, la diminution du nombre de sujets due à l'interruption du traitement, impose de reconsidérer les exigences formulées au début de l'essai.

Pour le critère "durée du traitement" on peut dire avec un risque de 3 % que la durée du traitement par le tétracosactide est en moyenne plus courte (3,4 J.) que la durée du traitement par la lumière blanche (3,8 J.).

Dans le cas précis du critère "durée" on peut maintenir les exigences et même les accroître (1 jour et au pire 5 %) car les 80 sujets requis l'étaient pour le critère "pic d'hyperbilirubinémie".

Pour le deuxième critère, on peut dire avec un risque de 27 % que le pic d'hyperbilirubinémie est plus élevé en moyenne, au cours du traitement par le tétracosactide (134 mg/l), alors qu'il est de 124 mg/l pour la lumière blanche. Ceci veut dire, nous le rappelons, qu'il existe 27 chances sur 100 pour que le contraire soit vrai, c'est-à-dire 27 chances sur 100 pour que le pic soit plus élevé avec la lumière blanche.

En conclusion, du point de vue strictement statistique, la comparaison des deux traitements pour les deux critères retenus, montre que le traitement par le tétracosactide est plus court (avec 3 % de risque) mais n'empêche pas le pic d'hyperbilirubinémie d'être plus élevé (au risque de 27 %).

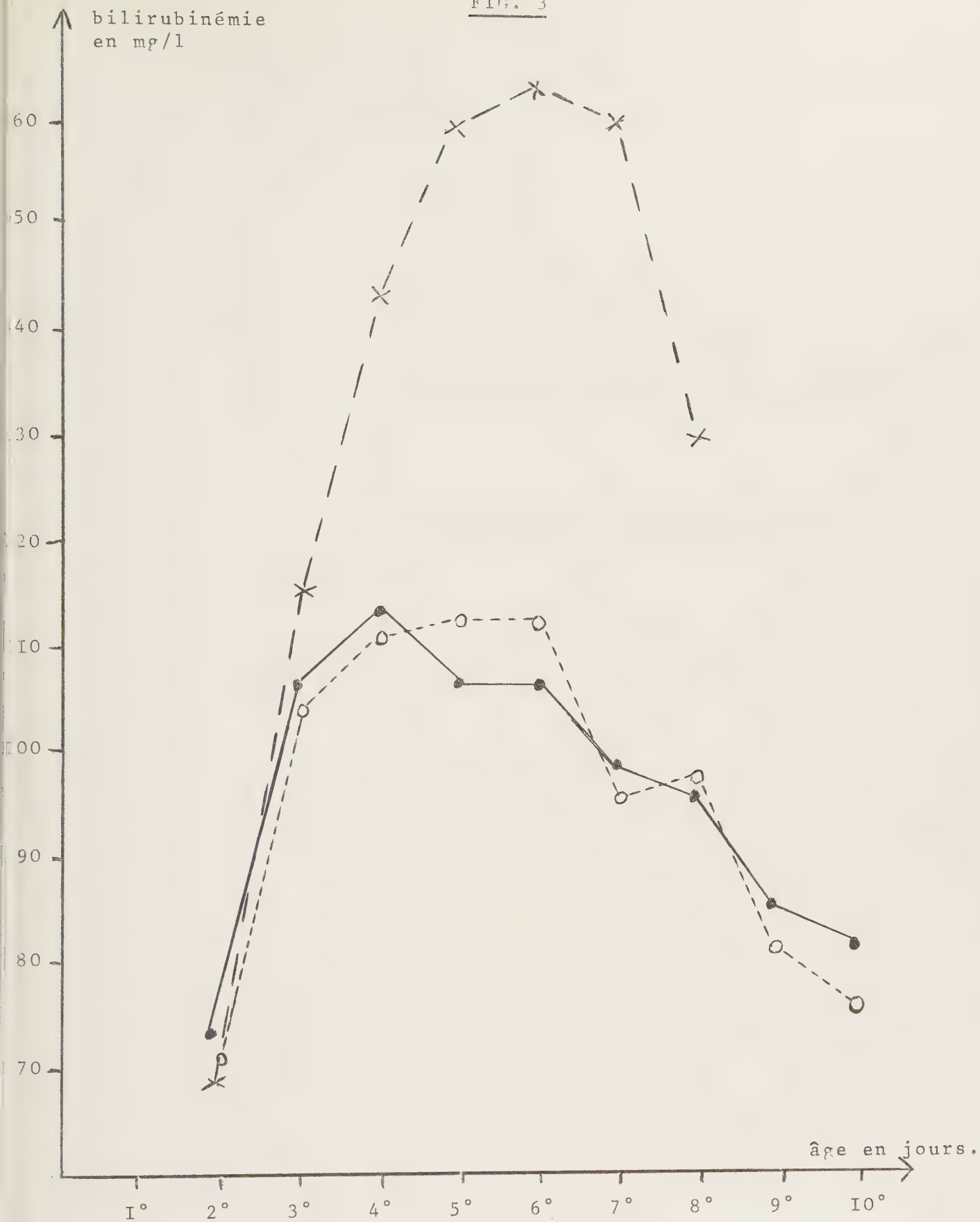
Si on prend en considération les incidents thérapeutiques rencontrés au cours de ces essais, force est de constater que ceux-ci sont beaucoup plus nombreux et plus graves avec le tétracosactide que ceux rencontrés avec la lumière blanche. Celle-ci a de plus l'avantage d'agir plus vite (fig. 3), freinant plus rapidement la montée du taux de la bilirubinémie. Par ailleurs, elle ne s'est pas montrée inefficace, que dans un cas, alors que nous avons été obligés de renforcer le traitement par le tétracosactide dans 3 cas (2 fois en associant la photothérapie, 1 fois en faisant une transfusion d'échange). Ceci, bien entendu, ne peut transparaître ni dans la courbe, ni dans le calcul du taux de la durée moyenne et du pic moyen d'hyperbilirubinémie, car, par définition, ces sujets ne présentant pas en fin d'essai les critères préalablement fixés, ont été exclus, mais influent néanmoins sur la décision finale.

CONCLUSIONS :

Compte-tenu des nombreux inconvénients du tétracosactide (nécessité d'une injection intra-musculaire,

action retardée, modification pondérale importante.....), comparés à l'innocuité de la photothérapie pour la lumière blanche, et en l'absence d'un avantage suffisant dans les résultats des paramètres considérés pour le tétracosactide, nous pensons que le traitement par la photothérapie convient mieux dans ce cas.

FIG. 3



Variation de la bilirubinémie chez les enfants traités par :

- — — — — — ○ le tétracosactide (24)
- — — — — — ● la lumière blanche (23)
- × — — — — — × série témoin (35) (LE SOAVEC)

II - RESULTATS - ANALYSES ET CONCLUSIONS DU TRAITEMENT COMPARATIF
=====

PAR LE PHENOBARBITAL ET LA LUMIERE BLANCHE :
=====

Similitude des deux groupes.

Avant d'analyser les résultats, nous avons comparé les deux groupes d'enfants, en ce qui concerne le poids et l'âge en semaines, pour confirmer que le tirage au sort permettait l'obtention de groupes comparables. Nous n'avons aucune différence significative entre les groupes.

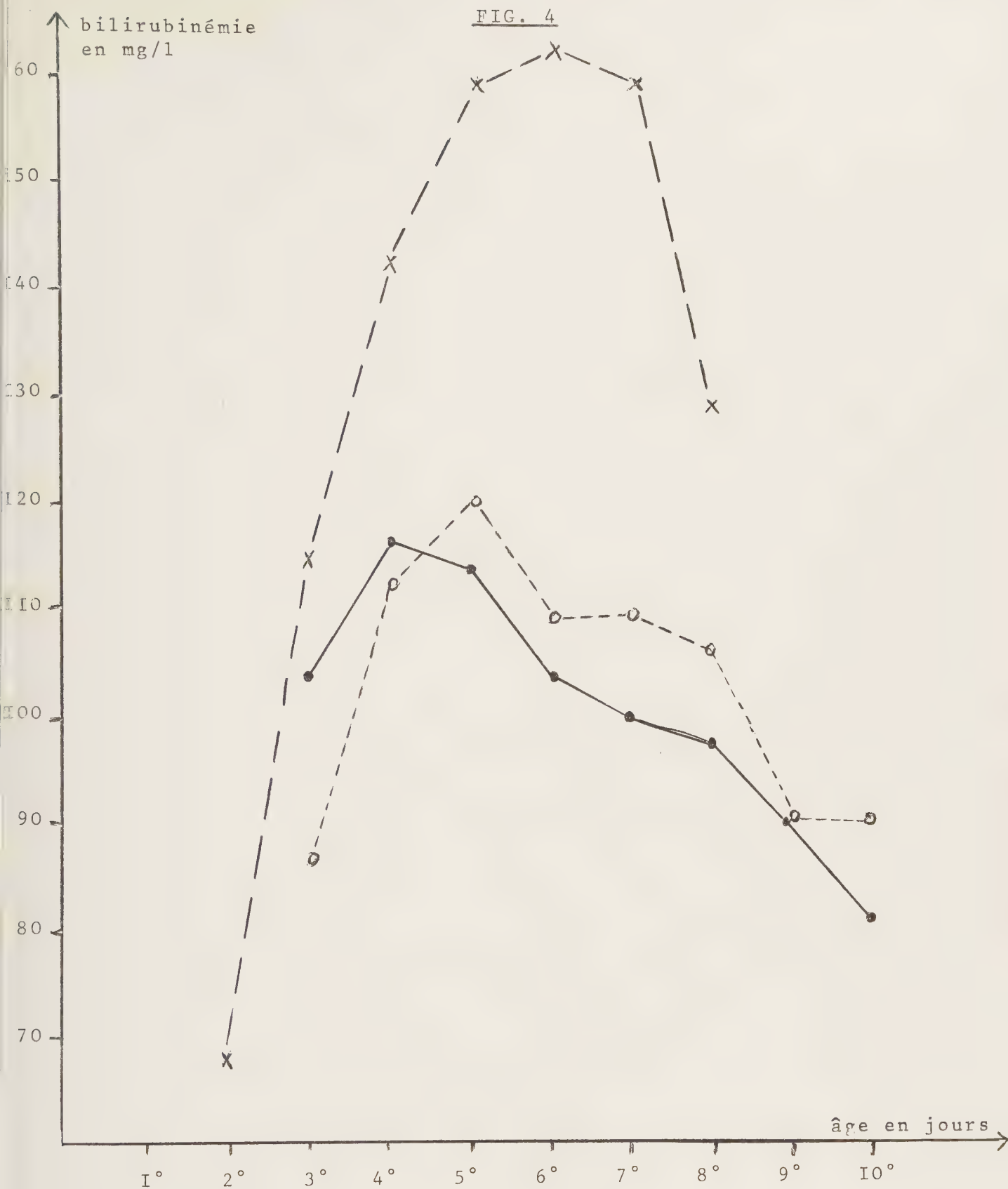
Le pic d'hyperbilirubinémie moyenne est de 137 mg/l pour le phénobarbital et de 133 mg/l pour la lumière blanche.

La durée moyenne du traitement est de 4,59 J. pour le phénobarbital, et de 4,41 jours pour la lumière blanche.

Il convient de souligner que toute différence trouvée, quelle que soit son importance, est significative de par la conception de l'essai qui évalue le nombre de sujets nécessaires à partir des exigences et du risque consenti.

On peut donc affirmer, au risque $\gamma = 5\%$ que la lumière blanche donne un pic d'hyperbilirubinémie moyenne moins élevé et nécessite une durée de traitement plus court que le phénobarbital.

-:-



Variation de la bilirubinémie chez les enfants traités par :

- | | |
|---------------|-------------------------------|
| ○ — — — — — ○ | le phénobarbital (38) |
| ● — — — — — ● | la lumière blanche (39) |
| × — — — — — × | série témoin (35) (LE SOAVEC) |

CHAPITRE III

COMMENTAIRES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

HORMONOTHERAPIE

=====

Proposé par Mary CROSSE dès 1961, après avoir constaté une diminution des exsanguino-transfusions sanguines entre 1958 (enfants non traités par l'A.C.T.H.) et 1960 (enfants traités par l'A.C.T.H.) de 17,3 % à 3,6 %, ce traitement paraît actuellement efficace dans les ictères par immaturité hépatique.

Nous avons 14,2 % d'exsanguino-transfusions sanguines rapportées par LE SOAVEC sur 266 enfants observés entre le 1er Janvier 1966 et le 30 Septembre 1970 dans le même service, contre 3,2 % dans notre étude, sur 125 enfants soumis aux trois traitements (une seule sur 25 enfants soumis au tétracosactide).

Dans des séries comparatives d'enfants non traités et d'enfants traités à l'A.C.T.H., ROSSIER, ALISON et BLOUSSARD soulignent l'action certaine de l'A.C.T.H. sur l'intensité et la durée de l'ictère. La bilirubine est moins élevée, particulièrement au bout d'un certain temps d'évolution (6ème et surtout 9ème jour).

		BILIRUBINE moyenne mg/l			Durée moyenne de l'ictère
		3°J.	6°J.	9°J.	
LISON-PLOUSSARD P.P. 1970	témoins 50	104	118	82	14 J.
	A.C.T.H. 36	98	80	43	9 J.

Notre étude	témoins (LE SOAVEC) 35	115	163	130
	Tétracosactide 24	104	112	82

FIG. 5

(Notre série témoins provient de la thèse de LE SOAVEC :
35 enfants ictériques ne recevant aucun traitement, et
observés dans le service de néo-natologie de CAEN, entre
le 1er Janvier 1966 et le 30 Septembre 1970).

Traitement préventif	Nombre de cas	Bilirubine en mg/l
-------------------------	------------------	-----------------------

ROSSIER
J.P.P. 70

maximales atteintes		
sans	18	193
A.C.T.H.	14	177

notre étude

pic moyen maximum 1ère étude		
sans	35	163
Tétracosactide	24	134

FIG. 6 Nous avons nous-même constaté une diminution du taux moyen de bilirubinémie maximum allant dans le sens rapporté par ROSSIER.

L'association de l'A.C.T.H. avec la photothérapie ne semble pas donner de meilleurs résultats que l'A.C.T.H. employé seul.

Traitement	Bilirubinémie en mg/l			Nombre	
	3°J.	6°J.	9°J.	E.S.T.	cas
A.C.T.H.	149	114	69	2	36
lumière bleue	144	132	92	3	59
A.C.T.H. + L.B.	155	139	69	1	63

FIG. 7 ALISON et MARIE - Annales de Pédiatrie 1966.

Le mode d'action de l'A.C.T.H. n'est pas connu. Seules des hypothèses sont émises (4, 19, 53) :

- Activateur modeste de la glucuro-conjugaison.
- Protection du parenchyme cérébral par diminution de la perméabilité de la membrane hémocérébrale.

L'emploi de l'hormone corticotrope se heurte à plusieurs complications possibles et contre-indications.

I - Des accidents de choc après injection.

Il faut employer un produit très purifié (intérêt du tétracosactide).

2 - Des accidents infectieux, déjà soulignés par Mary CROSSE : 14,7 % d'infection (sans traitement) contre 19,3 % d'infection chez les enfants traités par l'A.C.T.H.

Il convient d'agir toujours sous couvert d'antibiotique et de s'abstenir d'utiliser l'hormone si le nouveau-né est déjà infecté.

3 - Des perforations digestives.

Celles-ci ne sont pas rarissimes chez le prématuré, en dehors même de l'emploi de l'A.C.T.H. Il faut donc éviter les fortes doses et réduire à quelques jours la durée du traitement (4-5 jours maximum pour ALISON et MARIE).

Il vaut mieux s'en abstenir chez le prématuré qui accuse déjà des troubles digestifs ou qui a une hémorragie méningée, car il est possible que l'irritation des centres nerveux soit un facteur qui favorise les perforations du tube digestif (2).

De notre étude, les incidents les plus fréquents ont porté sur des modifications pondérales.

Dans notre essai, le tétracosactide a entraîné une prise de poids dans la moitié des cas (12 cas sur 23) : 6 fois le gain pondéral a été de 100 à 170 g en 3 à 4 jours, et 5 fois la courbe pondérale, au lieu de s'infléchir comme c'est habituel dans les premiers jours de la vie, est restée plate. De plus, dans tous ces cas, 24 à 48 H. après l'arrêt du traitement, on assiste à une chute de poids d'autant plus importante et prolongée que le gain pondéral a été plus important. Nous avons été obligés d'avoir recours au furosémide dans un cas, devant la constatation d'oedèmes très importants, et dans un autre cas, de perfuser l'enfant traité.

Il ne semble pas y avoir de corrélation entre le faible poids de naissance et l'importance de la prise pondérale sous tétracosactide; car sur les 11 cas observés, 7 ont un poids de naissance compris entre 2000 et 2500 g. Par contre, nous n'avons observé ce phénomène qu'une seule fois chez un enfant de poids inférieur à 2000 g. alors que 8 enfants mis sous tétracosactide entraient dans cette catégorie.

Il est possible que 200 μ g représentent une dose un peu forte pour le poids moyen faible de nos prématurés, et ceci est peut être à revoir.

Dans un cas, nous avons observé le phénomène inverse, c'est-à-dire une déshydratation importante sous tétracosactide, obligeant à une réhydratation par voie veineuse. Il s'agissait d'un enfant de mère diabétique qui n'avait pas présenté d'incident particulier à la naissance, si ce n'est une hyperbilirubinémie pour laquelle il était sous tétracosactide. Cette déshydratation par polyurie pitressino-sensible n'a jamais été très bien expliquée et le rôle du tétracosactide n'est pas certain.

Enfin, le tétracosactide semble avoir favorisé dans un cas l'apparition d'une hyperglycémie transitoire, et dans un autre cas, aggravé l'évolution d'une infection à *Listéria*. C'est du reste à la suite de ce dernier incident sérieux que nous avons décidé d'interrompre l'essai avant d'atteindre le chiffre préalablement fixé de 80 sujets.

PHENOBARBITAL

=====

Ce médicament s'attaque à la cause même des hyperbilirubinémies libres, en favorisant la conjugaison et l'excrétion de la bilirubine indirecte (13, 14, 26, 63, 70).

Il semble que le point d'impact se situe au niveau du noyau (ARN-messager) et qu'il active les mécanismes qui induisent la synthèse protéique.

Il déclencherait les processus qui activent la synthèse des enzymes métabolisant la bilirubine, contenus dans le réticulum endoplasmique lisse, fraction microsomiale, dont l'enzyme principal est le cytochrome P 450, obligatoire au premier stade d'hydroxylation (ce cytochrome peut être facilement dosé avant et après traitement au phénobarbital par spectrophotométrie) (26).

Cette substance induit l'UDPG déshydrogénase et la glucuronyl-transférase. De plus, LEVI a montré qu'elle stimule la protéine Y, de liaison et de transport.

Le phénobarbital a donc une action inductive sur l'unité fonctionnelle hépatique : biotransformation et excrétion, en augmentant le flux biliaire et l'excrétion de la bilirubine.

L'administration du phénobarbital peut se faire, soit au nouveau-né (nous avons administré la dose de 1 cg/kg/24 H.), soit à la mère durant les dernières semaines de gestation (24, 57, 82).

Il ne semble y avoir aucun intérêt à associer le phénobarbital et la photothérapie (BLACKBURN, VALDES, YEUNG).

Divers effets secondaires ont été notés : un Apgar bas en cas de traitement maternel, des difficultés respiratoires chez le prématuré, de la somnolence entraînant une alimentation difficile, une prise de poids difficile, production de diathèse hémorragique par déficit possible de facteur Stuart, augmentation du métabolisme stéroïdien alors que la production d'hormone ne change pas (WILSON, 13), effet secondaire sur les systèmes enzymatiques hépatiques (STEVENSON : diminution du métabolisme hépatique des drogues et hypersensibilité à l'anesthésie chez le rat).

Au cours d'altération neurologique, il peut être difficile de discerner ce qui revient à un excès de barbiturique et ce qui est dû à une atteinte neurologique. VERT et ses collaborateurs ont proposé un dosage de la barbitémie pour adapter la dose à chaque enfant et non les mettre tous à la même dose standard.

Dans notre étude, nous n'avons observé aucun incident grave. Nous avons seulement remarqué une hypotonie chez 7 enfants sur les 38 cas retenus, et parmi ces 7 enfants hypotoniques, 2 étaient somnolents durant le traitement.

PHOTOTHERAPIE

=====

Le principe de cette thérapeutique est l'application in vivo de la dégradation de la bilirubine libre constatée in vitro sous l'influence de la lumière.

Après un début difficile, son efficacité n'étant pas démontrée, et la crainte de la toxicité des produits de photodécomposition, de très nombreux travaux actuels sur l'ictère du prématuré semblent faire la preuve de son efficacité et de son innocuité.

Le siège de la dégradation sous l'effet de la lumière est sans doute situé dans le tissu graisseux sous-cutané. Le mécanisme en est inconnu. Plusieurs hypothèses sont émises : (6, 51)

- Déshydrogénation ou oxydation de la bilirubine ?
- Peut être une légère stimulation de la glucuro-conjugaison ?
- L'action type A.C.T.H. semble être une hypothèse actuellement écartée.

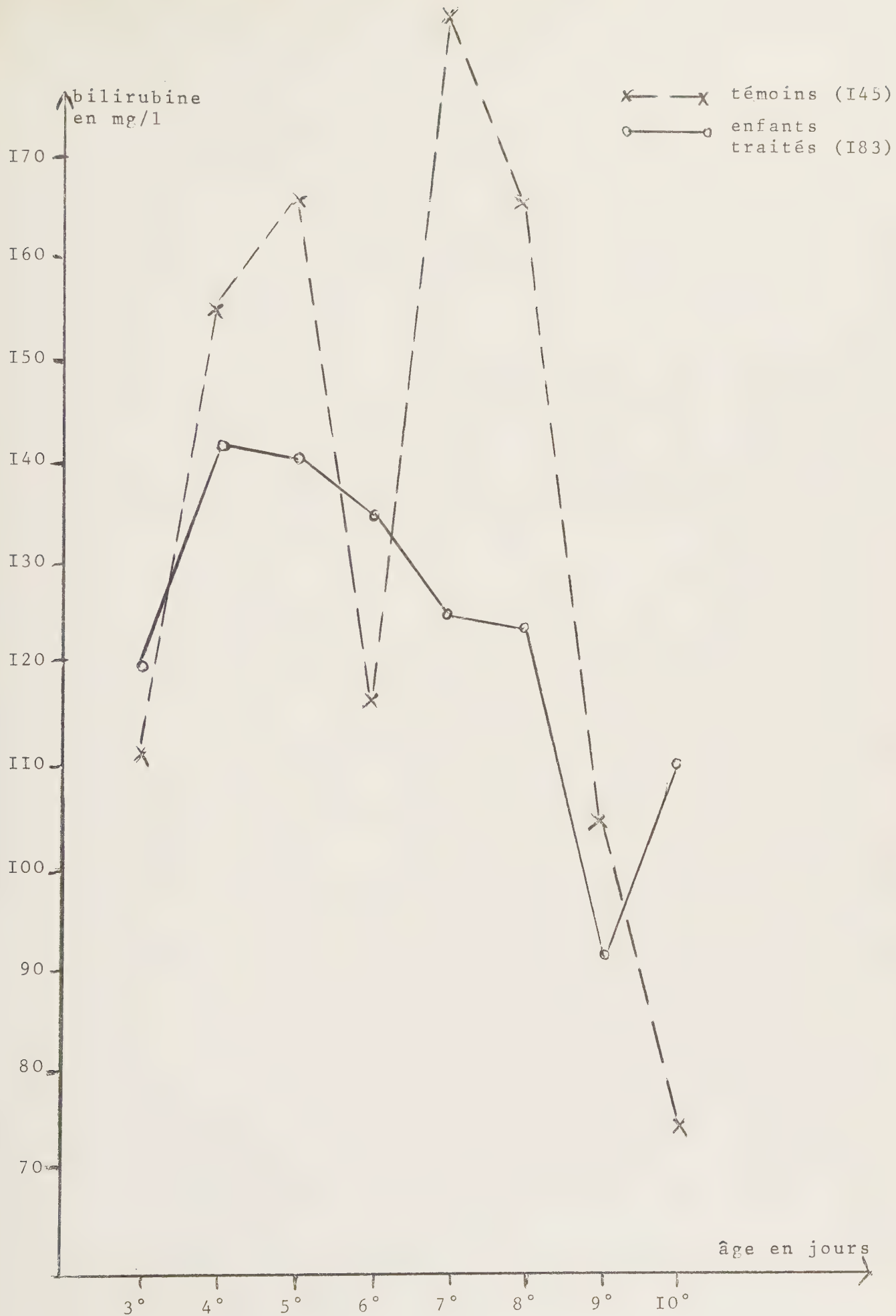


FIG. 8 : Effet de la lumière bleue sur la bilirubine totale.
(d'après PEUPION, thèse PARIS 1968).

Les produits de la photodécomposition sont probablement peu toxiques. Ils n'inhibent pas la phosphorylation oxydative (BRAUGHTON). Rappelons que c'est en réalisant une anoxie cellulaire que la bilirubine libre exerce son action toxique. D'après ZETTERSTROM, la fraction non liée de la bilirubine indirecte se fixerait sur les mitochondries des cellules cérébrales, provoquant un blocage de la chaîne d'oxydoréduction phosphorylante.

Leur solubilité dans l'eau, leur fixation médiocre sur l'albumine, leur excrétion par voie biliaire et urinaire sans rétention plasmatique, facilitent leur élimination.

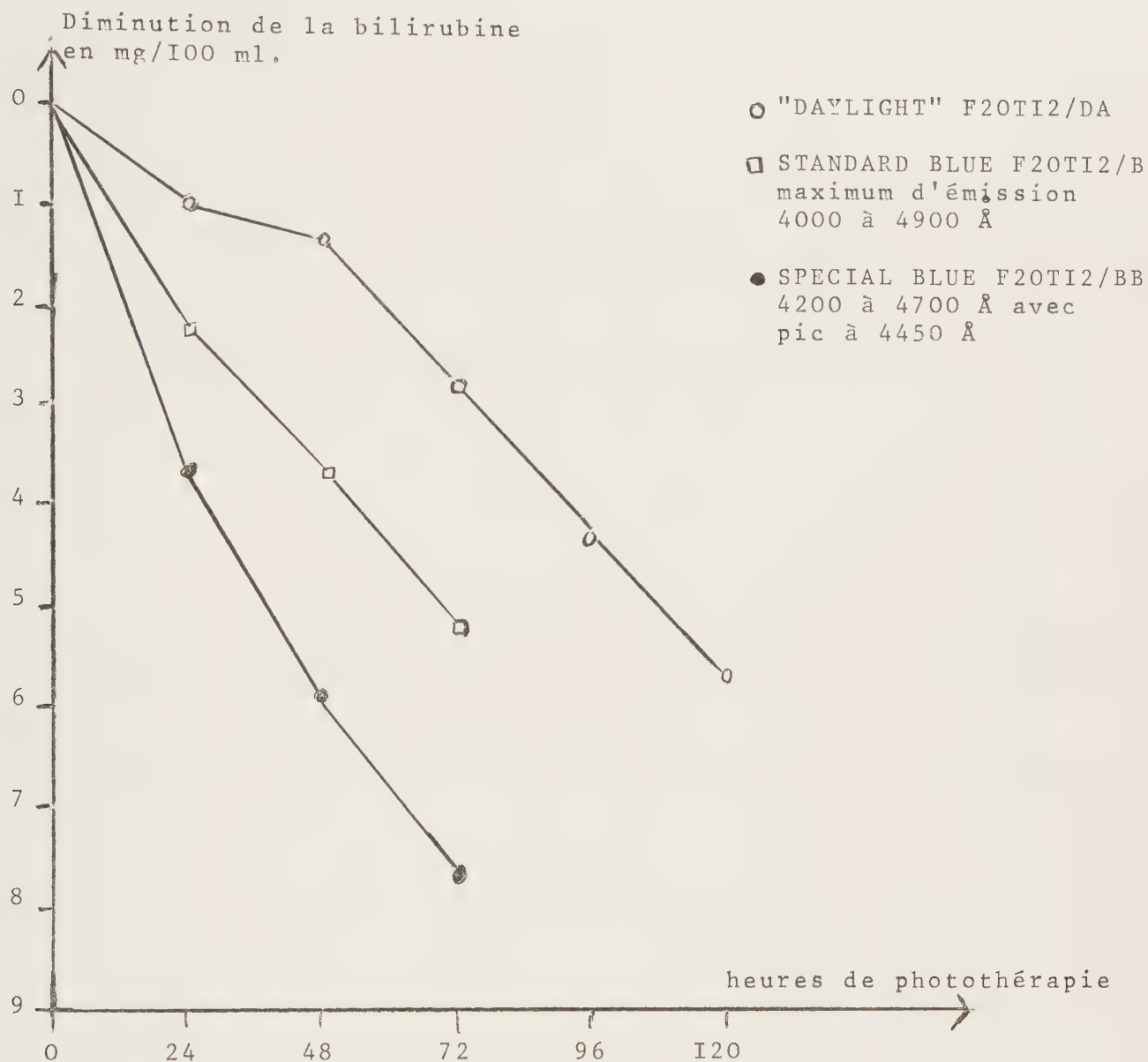
Ils passent mal la barrière hémocérébrale, se fixent très peu sur le cerveau et ne sont pas toxiques expérimentalement (COLIN-DIAMOND).

	J O U R S		
	3° au 4°	4° au 5°	5° au 6°
Sujets non traités	+ 14,1 %	+ 2,8 %	- 0,3 %
Sujets traités lumière bleue	+ 3,3 %	- 1,4 %	- 8,2 %

FIG. 9 : (PEUPION, thèse 1968) Tableau des variations journalières du rapport entre l'écart moyen de la bilirubine et la moyenne de départ.

L'abaissement du taux de bilirubine est significatif surtout au 4ème-5ème jour. Son action est lente, donc impropre en cas d'hyperbilirubinémie brutale (incompatibilité sanguine où la photothérapie est employée après exsanguino-transfusion comme thérapeutique de consolidation).

FIG. 10



Effet de chaque type de lampe fluorescente sur la diminution de la concentration de bilirubinémie in vivo.

(SISSON, KENDALL, SHAW, KECHAVARZ-OLIAI.

The Journal of pediatrics, Juillet 1972, p. 37, vol. 81 N° 1).

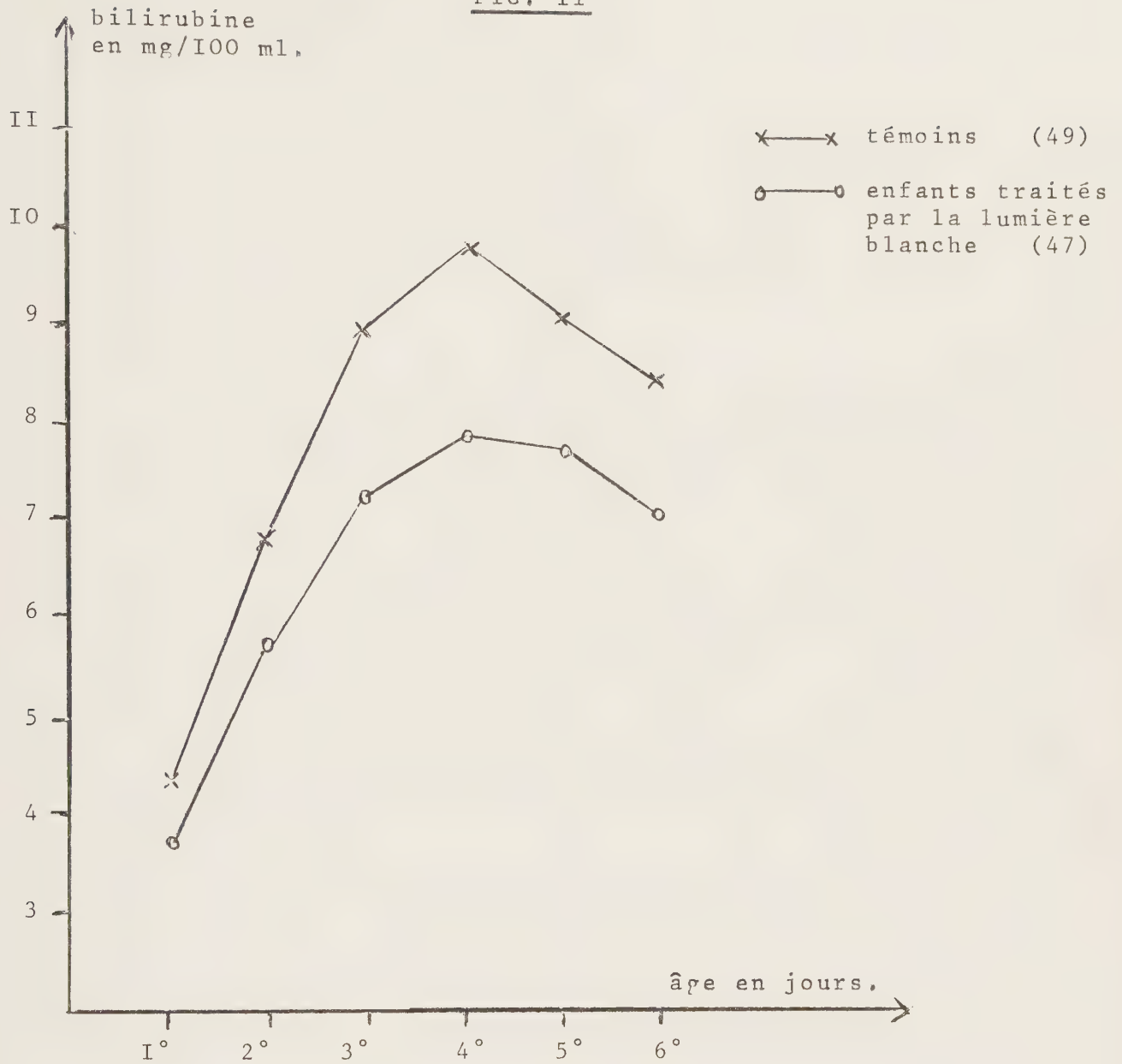
Le rayonnement bleu a été préconisé comme le plus efficace. Son action serait maximum, d'après SISSON en employant des lampes émettant des longueurs d'ondes de 4200 à 4700 Angströms (FIG. 10).

Les reproches faits à la lumière bleue sont les suivants :

- 1) Inconvénient de fausser les couleurs, d'accélérer le brunissement cutané et de masquer l'ictère.
- 2) Un inconvénient facile à éviter est la diminution parfois rapide de la luminosité des tubes, qu'il convient de changer à temps, même lorsqu'ils paraissent encore très éclairants (toutes les 800 heures d'après ALISON-PLOUSSARD).
- 3) Le volume important de l'appareil, son prix coûteux, le désagrément pour le personnel soignant.

GIUNTA et RATH (FIG. II) soulignent les très bons résultats obtenus par l'utilisation de la lumière blanche ordinaire, dont l'intensité d'éclairage est augmentée (conclusion que nous avons nous-même tirée de notre étude). L'appareillage est donc simple, peu coûteux et sans danger.

FIG. II



Effet de la lumière blanche sur le taux de bilirubinémie
(d'après GIUNTA - RATH, Pediatrics VOL. 44 N° 2)

Différents auteurs ont signalé le danger qu'il pouvait y avoir à utiliser cette thérapeutique nouvelle et encore mal connue. Jusqu'ici aucun effet secondaire important ou dangereux n'a été relaté sur l'humain.

Quelques cas de coloration intense gris-brun de la peau, des urines et du sérum, avec chute de l'hématocrite ont été rapportés (KOPELMAN) chez des enfants soumis à la photothérapie, mais présentant en outre une obstruction biliaire, empêchant les produits de photodécomposition de s'éliminer.

De même une augmentation des pertes hydriques a été constatée par William OH, résultant de l'effet direct du rayonnement calorique sur la peau, et des réactions chimiques et thermiques qu'il provoque.

J.E. HODGMAN a revu des prématurés 2 ans après qu'ils aient reçu cette thérapeutique, et a constaté un périmètre crânien inférieur à la moyenne, leur taille, leur poids et l'examen neurologique étant normaux.

De multiples expériences faites sur les animaux ont montré des effets secondaires non encore constatés chez l'homme :

- lésion des photorécepteurs rétiniens (49, 67).
- influence sur le système nerveux végétatif et le système endocrinien.
(hypothalamus, hypophyse et gonadotrophine, ovaires chez la rate (76)).

Dans notre étude, les incidents thérapeutiques que nous avons notés sont mineurs. Nous avons observé assez souvent des éruptions de type urticarien, des épisodes de diarrhée motrice liée à la présence dans les selles de produits de dégradation de la bilirubine irritants pour le tube digestif, mais sans gravité.

Dans deux cas, nous avons noté un accès hyperthermique dû à la mauvaise régulation de la couveuse.

Tous ces incidents ont toujours été bénins et n'ont entraîné aucune conséquence fâcheuse.

-:-

CONCLUSION

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Nous avons procédé à une étude comparative de l'efficacité thérapeutique du tétracosactide, de la lumière blanche et du phénobarbital dans l'ictère du nouveau-né par immaturité hépatique et selon une méthode statistique :

I - Comparaison de la photothérapie blanche par rapport au Tétracosactide.

Au cours de notre première étude, nous avons constaté un pic d'hyperbilirubinémie moyenne plus bas pour le lot des enfants traités par la lumière blanche (avec un risque de 27 %), et une durée moyenne de traitement plus courte pour le lot des enfants traités par le tétracosactide (avec un risque de 3 %).

Compte-tenu des nombreux inconvénients du tétracosactide, tant au point de vue administration qu'au point de vue effet secondaire grave (nous ayant obligé à interrompre l'expérimentation avant d'avoir pu atteindre le nombre d'enfants primitivement requis), nous pensons que pour cette première étude, la lumière blanche est mieux adaptée au but recherché.

2 - Comparaison de la photothérapie blanche par rapport au phénobarbital.

Les résultats, pour notre deuxième étude, sont statistiquement favorables au traitement par la lumière blanche, tant pour le pic d'hyperbilirubinémie moyenne que pour la durée moyenne de traitement, avec un risque de 5 % consenti au départ.

3 - Résultat.

Dans ces deux études, le pic d'hyperbilirubiné-

mie moyenne est le moins élevé pour la photothérapie blanche. La durée moyenne de traitement est plus courte pour le tétracosactide qu'avec la lumière blanche, en revanche, avec ce dernier traitement, cette durée est plus courte qu'avec le phénobarbital.

De plus, avec la lumière blanche, nous n'avons jamais été obligé de pratiquer de transfusion d'échange, alors que nous en avons pratiqué une chez un enfant soumis au tétracosactide et trois chez des enfants soumis au phénobarbital.

4 - Incidents.

Nous n'avons constaté aucun incident secondaire important ni avec la photothérapie ni avec le phénobarbital.

En revanche, avec le tétracosactide, nous avons constaté des troubles de l'équilibre hydro-électrolytique et l'apparition d'infection.

EN CONCLUSION,

il nous semble que parmi les trois thérapeutiques que nous avons utilisées, la photothérapie blanche, de par son efficacité, son innocuité, et son emploi techniquement simple, est la mieux adaptée pour traiter les hyperbilirubinémies simples du nouveau-né.

-:-:-:-:-

[illegible]

- I - ALAGILLE D.
Cité dans Conc. Médic., 1969, 91, 2, 203.
- 2 - ALISON F., MARIE L.
La prévention de l'ictère nucléaire chez le prématuré (en dehors de l'incompatibilité sanguine foeto-maternelle).
ANN. PEDIATR., 1966, Flammarion ed., PARIS, 13, 2, 115/118.
- 3 - ALISON F., PLOUSSARD J.P.
L'ictère néo-natal par immaturité. Traitements.
Journées parisiennes de Pédiatrie, 1970, 113/120.
- 4 - BABIN J.P.
Les livrets du Médecin, 1971, III, 9, 459/469.
Thérapeutique médicale pratique dans les ictères par incompatibilité du nouveau-né.
- 5 - BABIN J.P.
Communication personnelle, 1972.
- 6 - BEHRMAN, HSIA
Summary of a sumposium on phototherapy for hyperbili.
The journal of Pediatrics, OCT. 1969, vol. 75, 4, 718-26.
- 7 - BIERME R., DUCOS J., BOURBON P.
Etude d'un nouveau traitement de l'hyperbilirubinémie indirecte de la période néo-natale, premiers résultats.
Semaine des Hôpitaux 1960, 36, 7, 431/436.
- 8 - BILLING, LATHE.
Bilirubin metabolisme in jaundice.
Amer. J. Med. 1958, 24, III/121.
- 9 - BLACKBURN M.G.
The combined effect of phototherapy and phenobarbital on serum bilirubin levels of premature infants.
Pediatrics JAN. 1972, 49, I, 110/12.

- I0 - BOISSIERE H., CAGNAT R.
Les ictères par hyperbilirubinémie indirecte du nouveau-né.
La Médecine infantile, DEC. 1966, 10, 809/21.
- I1 - BRAUGHTON, ROSSISTER, WARRE, GOULIS, LORD.
Effect of blue light on hyperbilirubinemia.
ARCH. DIS. CHILD, 1965, 40, 666.
- I2 - CALLAHAN E.W., THALER M.M., KARON M., BAUER K., SCHMID R.
Phototherapy of sever unconjugated hyperbilirubinemia : formation and removal of labeled bilirubin derivatives.
Pediatrics, 46, 6, 841/848, 1970.
- I3 - CHEVREL B., HECHT Y.
Physiopathologie et traitements des ictères du nouveau-né.
Prospectiones ouvertes par l'induction enzymatique.
Presse Médicale 1970, 78, 46, 2015/17.
- I4 - CHEVREL B., HECHT Y.
Ictère néo-natal par immaturité hépatique.
Revue Médico-chirurgicale de Foie, 1971, 46, 2, 89/93.
- I5 - COLIN J.
Bilirubine des premiers jours (métabolisme).
J.P.P. 1970, 69/83, Flammarion Ed. PARIS.
- I6 - COLIN J., NARBOUTON R., PIZZO P., PEUPION J., ALISON F.
Lumière bleue et ictère du prématuré.
Ann. Pédiatr. 1969, 16, 8/9, 543/49.
- I7 - CROSSE M.V., CORNEY G.
The use of adrenocorticotropic hormone in neo-natal jaundice in premature babies.
Proc. Roy. Soc. 1961, 54, 737/39.
- I8 - DIAMOND I.
Bilirubin binding and kernicterus.
Adv. Pediatr., 1969, 99/119.

- 19 - DUCAS
Prévention de l'ictère nucléaire du prématuré.
Revue du praticien, 11.2.1967, 605/15.
- 20 - ENTE G.
Chemical variables and new lamps in phototherapy.
PEDIAT. RES. 6, 246/51, 1972.
- 21 - FAUVERT R., BENHAMOU J.P.
Les ictères à bilirubinémie libre.
REV. PRAT. 1960, 10, 8, 831/50
- 22 - GARTNER, SNYDER, CHABON, BERNSTEIN.
Ictère nucléaire : haute incidence chez des prématurés.
Pediatrics Juin 1970, 45, 6.
- 23 - GIUNTA F., RATH J.
Effect of environmental illumination in prevention of hyper-
bilirubinemia of prematurity.
Pediatrics 1969, 44, 162.
- 24 - HALPIN.
Prophylaxis of neo-natal hyperbilirubinemia with phenobarbital.
Obstet. Gynecol. 40, 85-90, Juillet 1972.
- 25 - HAROUSSEAU, GUIMBRETIERE.
L'ictère du nouveau-né.
Ouest-Médical, 23, 10 Décembre 1970, 2013-17.
- 26 - HECHT V.
Les inducteurs d'enzymes et leurs applications thérapeutiques.
CONC. MED. 1971, 93, 19, 3495/3501.
- 27 - HENRY-SUCHET J.
Données récentes sur les accidents d'immunisation foeto-
maternelle.
Conc. Méd. 1966, 20, 88, 3431/44.

- 28 - HEROUIN
Les ictères du nouveau-né.
ARCH. MED. de Normandie, OCT. 1972, 597/03.
- 29 - HODGMAN (communication orale en Mai 1972, cité par OH)
HODGMAN, SCHWARZ
Phototherapie et hyperbilirubinémie du prématuré.
American Journal of Diseases of Children, 1970, II, 6, Juin .
- 30 - HOLMAN
L'hyperbilirubinémie physiologique du prématuré.
Pediatrics 1958, Décembre, 6, 22, III5/II3I.
- 31 - ISRAELS, SUDERMAN, RITZMANN
Hyperbilirubinemia due to an alternate path of bilirubin
production.
Amer. J. Med. 1959, 27, 693/702.
- 32 - ISSELBACHER, Mc CARTHY.
Studies on bilirubin sulphate and other non glucuronide conju-
gates of bilirubin.
J. Clin. Invest. 1959, 38, 645/51.
- 33 - JAVILLIER, POLONOVSKI, FLORKIN, BOULANGER, LEMOIGNE, ROCHE,
WURMSER.
Traité de biochimie générale, tome III, MASSON ed. 72, 449/85.
- 34 - KAPLAN, HERZ, SCHEYE, ROBINSON.
Phototherapy in ABO hemolytic disease of the newborn infant .
The Journal of Pediatrics, DEC. 1971, 9II/I4, VOL. 79, N° 6.
- 35 - KEENAN M.J., PERLSTEIN P.H., LIGHT I.J., SUTHERLAND J.M.
Kernicterus in small sick premature infants receiving photo-
therapy.
Pediatrics, 49, 5, MAI 1972, 652/5.
- 36 - KOPELMAN
The "BRONZE" baby syndrom : a complication of phototherapy.
J. of Pediatrics 81, 466-72, Sept. 1972, vol. 81, N° 3.

- 37 - LE SOAVEC.
Contribution à l'étude des hyperbilirubinémies du nouveau-né.
Thèse CAEN 1971.
- 38 - LEVI, GATMAITAN, ARIAS
Deficiency of hepatic organic anion binding proteins as a possible cause of non haemolytic unconjugated hyperbilirubinemia in the newborn.
Lancet, 1969, 2, 139.
- 39 - LEWI S., SOULIER J.P.
La prévention de l'immunisation rhésus.
Presse Méd. 1968, 76, 1249/52.
- 40 - LEWY S., WALTER P., LOEWE-LYON S., CLARKE T.K.
Inactivité de la prednisone et de l'extrait hépatique sur l'évolution de la bilirubinémie du nouveau-né.
Arch. Franç. Pédiat. 1965, 22, 687.
- 41 - LONDON, WEST, SHEMIN, RITTERBERG.
On the origin of bile pigment in normal man.
J. Biol. Chem. 1950, 184, 351/58.
- 42 - LUCEY J., FERREIRO M., HEWITT J.
Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy.
Pediatrics, 1968, 41, 6, 1047/54.
- 43 - LUCEY J.
Kernicterus and low birth weight.
Pediatrics, 1972, 49, 5, 646/7.
- 44 - MADEC Y., DUBIN J.C., BERNARD S., GILLOT F.
Quelques particularités métaboliques du globule rouge du nouveau-né.
Arch. Franç. Pédiatr. 1967, 24, 433.
- 45 - MONNET P.
Cité dans Conc. Méd. 1969, 91, 2, 203.

- 46 - ODELL
Physiological hyperbilirubinemia in the neo-natal period.
New Engl. J. Med., 1967, 277, 193.
- 47 - OH, KARECKI.
Phototherapy and insensible water lose in the newborn infant.
Amer. DIS. Child., AOUT 1972, 124, 230/32.
- 48 - PATEL D.A., PILDES R.S., BEPMAN R.E.
Failure of phototherapy to reduce serum bilirubin in newborn infants.
J. Pediat. 1970, 77, 1048.
- 49 - PATZ, SOURI
Photothérapie and otherocular risks to the newborn.
The sight Saving Review 1972, 42, 29/33.
- 50 - PAYARD J., GIRAUD J.R.
Etat actuel de la prophylaxie de la maladie hémolytique du nouveau-né.
Perspectives d'éradication.
BORDEAUX MED., 1970, 3, 1, 89/98.
- 51 - PEUPION J.
Ictère du prématuré et photothérapie.
Thèse PARIS 1968.
- 52 - PLOUSSARD, FOLIOT, STOFOROU, PETITE, ALISON, ETIENNE, HOUSSET
Intérêt et limite de l'utilisation d'un capteur intestinal de la bilirubine non conjuguée dans l'ictère du prématuré.
ARCH. FRANC. de Pédiat. AVRIL 1972, 29, 373/90.
- 53 - PLOUSSARD, LESTRADET.
Bilirubine, hyperbilirubinémie, ictère nucléaire.
Revue de pédiatrie 1970, 1, 5/13.
- 54 - POLAND, ODELL.
Physiologic jaundice : the entero-hepatic circulation of bilirubin.
New England J. Med. 1971, 284, 1.

- 55 - PORTO, HSIA.
The mechanism of light on neo-natal jaundice.
The Journal of Pediatrics, MAI 1969, 812.
- 56 - RAMBAUD P., GILBERT Y., MARCHAL A., BEAUDOING A., ROGET J.
Le point de vue du pédiatre dans l'iso-immunisation foeto-maternelle rhésus.
Grenoble Médico-Chir., 8, 15, 15 Octobre 1970, 691/95.
- 57 - RAMBOER, THOMPSON, WILLIAMS.
Controlled trials of phenobarbitone therapy in neo-natal jaundice.
LANCET I, 966, 10 MAI 1969.
- 58 - ROSSIER A., CALDERA R., DAOUD Mme, PIZZO P.
L'ictère néo-natal par immaturité hépatique.
Semaine des Hôp., 42, 2 FEVRIER 1966, 356, P. 108/362, P.114.
- 59 - ROSSIER A.
L'ictère par immaturité hépatique. Etiologie et clinique.
J.P.P. 1970, 85/91, FLAMMARION Edit. PARIS.
- 60 - ROSTA, KERTESZ, MAKOI.
Delayed meconium passage and hyperbilirubinemia.
Letter to the editor.
LANCET 1968, 2, 1138.
- 61 - SAIGAL, O'NEILL, SURAINDER, CHUA, USHER.
Placental transfusion and hyperbilirubinemia in the premature.
Pediatrics, MARS 1972, 79, 3, 406/419.
- 62 - SCHNEEGANS E., HEUMANN G., GEISERT J.
Valeur de l'irradiation lumineuse de la peau dans l'hyperbilirubinémie du prématuré et du nouveau-né.
ARCH. FRANC. PEDIAT., 1964, 21, 877.
- 63 - SENDER
Les ictères sévères du nouveau-né.
Cahiers de Médecine 1971, 12 (2), 85/102.

- 64 - SEVERI, MARCHI, COLOMBO.
Effet du phénobarbital sur l'hyperbilirubinémie du prématuré.
PEDIATRA (Napoli) SEPTEMBRE 1971, 79, 316/24.
- 65 - SINNIH.
Phenobarbitone in neo-natal jaundice.
ARCH. DIS. CHILD. 46, 712/5, OCTOBRE 1971.
- 66 - SISSON, KENDALL, GLAUSER, KNUTSON, BUNYAVIROCH.
Phototherapy in ABO incompatibility.
The Journ. of Pediatrics DECEMBRE 1971, 79, 6, 911/14.
- 67 - SISSON, GLAUSER S.C., GLAUSER Em.
Retinal change produced by phototherapy.
The J. of Pediat. 1970, 77, 221/27.
- 68 - SISSON, KENDALL, SHAW, KECHAVARZ, OLIA.
Phototherapy of jaundice in the newborn infant. Effect of
various light intensities.
J. of Pediat. 81, 1, 35/38.
- 69 - STEVENSON, TURNBILL.
Biochem. Pharmacol. 1968, 17, 2297.
- 70 - THALER, SCHMITH.
Drugs an bilirubin.
Pediatrics MAI 1971, 47, 5, 807/10.
- 71 - TROLLE.
Decrease of total serum bilirubin concentration in newborn
infants after phenobarbitone treatment.
LANCET 2, 705, SEPT. 1968.
- 72 - VALDES, MAURER, SHUMWAY, DRAPER, HOSSAINI
Phenobarbital and/or light in reduction of neo-natal hyper-
bilirubinemia in a predominant negro population.
The J. of Pediat. DEC. 1971, 79, 6, 1015/17.

- 73 - VERT, ANDRE, ROYER, LE GALL.
Surveillance de la barbitémie au cours des convulsions néo-natales.
Arch. Franç. Pédiat. 1973, I, 100.
- 74 - VIALATTE.
Les ictères du nouveau-né.
Cah. Coll. Méd. HOP. PARIS, 10 MAI 1967, 8, 5, 399/407.
- 75 - WILSON.
Phenobarbitone and the neonate.
LANCET. 26 JUILLET 1969, P. 214.
- 76 - WURTMAN, AXELROD, CHU, FISCHER.
Mediation of some effects of illumination on the rat estrous cycle by the sympathetic nervous system.
ENDOCRINOLOGY 1964, 75, 2, 266/72.
- 77 - YEUNG, CHAN, LEE.
Phenobarbitone prophylaxis for neonate hyperbilirubinemia.
Pediatrics SEPT. 1971, 48, 3, 372/76.
- 78 - YEUNG, FIELD.
Phenobarbitonetherapy in neo-natal hyperbilirubinemia.
LANCET 19 JUILLET 1969, 135/9.
- 79 - ZETTERSTROM, ERNESTER.
Bilirubin an uncoupler of oxydative phosphorylation in isolated mitochondria.
Nature (LONDON), 1956, 178, 1335.
- 80 - La Nouvelle Presse Médicale,
22 Avril 1972, I, 17, P. 1151 (Editoria).
- 81 - Phototerapy in neo-natal Jaundice.
British Medical Journal, 8 Avril 1972, P. 62/63 (Editoria).
- 82 - Phenobarbitone and dicophane in jaundice.
LANCET 19 Juillet 1969, P. 144/145 (Editoria).

-:-:-:-:-

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Vu et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université de CAEN,

